

10. Khomenko A. G. Detection, diagnosis and chemotherapy of tuberculosis of respiratory organs in modern epidemiological conditions / A. G. Khomenko, V. I. Chukanov, V. Yu. Mishin // Methodical manual for doctors. – Moscow, 2000. – 36 p.
11. Eynis V. L. Tuberculosis / V.L. Eynis. – M. : Medicine, 1965. – 246 p.
12. Crofton J. Clinical Tuberculosis / J.Crofton, N.Horne, F.Miller. – London: Macmillan press LTD, 1992. – 210 p.

УДК 616.24-002.5-097-06:571.27:615.065

*A. B. Капрош, Н. А. Мацегора*

## **ОСОБЛИВОСТІ ХІМІОРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ВІЛ ІНФІКОВАНИХ ХВОРИХ З ГЛИБОКОЮ ІМУНОСУПРЕСІЄЮ ТА ОБГРУНТУВАННЯ ПРИЗНАЧЕННЯ ЇМ ІМУНОЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ**

Одеський національний медичний університет

**Summary.** Kaprosh A. V., Matsegora N. A. **PECULIARITIES OF CHEMOREFRACTORY TUBERCULOSIS IN HIV - INFECTED PATIENTS WITH DEEP IMMUNOSUPPRESSION AND SUBSTANTIATION OF ADMINISTRATION TO THEM IMMUNOSEPTIC THERAPY.** - *Odessa National Medical University, e-mail: nmatsegora@ukr.net.* The objective: to increase the effectiveness of treatment of patients with MDR TB/HIV at the background of deep immunosuppression by administering immunosuppressive therapy. The study of the gender distribution of the patients with co-infection MDR TB/HIV, the risk factors leading to the development of MDR TB, the distribution of pulmonary and extrapulmonary forms of TB in patients with a CD4 + lymphocyte level of <200 cells/ $\mu$ L and CD4 <50 cells/ $\mu$ L. The use of intravenous IgG is suggested as a variant of pathogenetic treatment.

**Key words:** drug resistant tuberculosis, HIV, CD4+ lymphocytes, Ig G.

**Реферат.** А. В. Капрош, Н. А. Мацегора. **ОСОБЕННОСТИ ХИМИОРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА У ВИЧ ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ С ГЛУБОКОЙ ИММУНОСУПРЕССИЕЙ И ОБОСНОВАНИЕ НАЗНАЧЕНИЯ ИМ ИММУНОЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ.** Цель исследования: повысить эффективности лечения больных с ХРТБ/ВИЧ на фоне глубокой иммуносупрессии, путем назначения иммунозаместительной терапии. В работе изучены гендерное распределение больных с ко-инфекцией ХРТБ/ВИЧ, факторы риска, приводящие к развитию ХРТБ, распределение легочных и внелегочных форм ТБ у больных с уровнем CD4+ лимфоцитов <200 кл/мкл и CD4+ <50 кл/мкл. Предложено применение внутривенного иммуноглобулина класса Ig G, как варианта патогенетического лечения.

**Ключевые слова:** химиорезистентный туберкулез, ВИЧ, CD4+ лимфоциты, Ig G.

**Реферат.** Капрош А. В., Мацегора Н. А. **ОСОБЛИВОСТІ ХІМІОРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ВІЛ ІНФІКОВАНИХ ХВОРИХ З ГЛИБОКОЮ ІМУНОСУПРЕСІЄЮ ТА ОБГРУНТУВАННЯ ПРИЗНАЧЕННЯ ЇМ ІМУНОЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ.** Мета дослідження: підвищення ефективності лікування хворих на ХРТБ/ВІЛ на тлі глибокої імуносупресії, шляхом призначення імунотропної терапії. В роботі вивчений гендерний розподіл хворих на ко-інфекцію ХРТБ/ВІЛ, фактори

ризик, які призводять до розвитку ХРТБ, розподіл легеневих та позалегенових форм ТБ у хворих з рівнем CD4+ лімфоцитів <200 кл/мкл и CD4+ <50 кл/мкл. Запропоновано застосування внутрішньовенного імуноглобуліну класу Ig G, як варіанту патогенетичного лікування.

**Ключові слова:** хіміорезистентний туберкульоз, ВІЛ, CD4+ лімфоцити, Ig G.

**Актуальність проблеми.** Україна входить до п'ятірки країн світу з найвищим тягарем мультирезистентного туберкульозу (МРТБ) та посідає друге місце за поширеністю ко-інфекції ТБ/ВІЛ у Європейському регіоні [1, 3].

За результатами першого національного епідеміологічного дослідження рівень МРТБ серед хворих України, яким вперше в житті встановлено діагноз туберкульозу (ТБ), склав 24,3 %; серед осіб з повторними випадками ТБ – більш, ніж у двічі (58,2 %) вище. Питома вага від усіх резистентних випадків припадає на форми із розширеною резистентністю (РРТБ) – 13,9 %. Рівень МРТБ серед нових випадків значно вищий у південно-східних регіонах в порівнянні з центральною та західною Україною.

Заслугує на особливу увагу безперервне зростання поширеності ТБ з множинною лікарською стійкістю (МЛС) і РРТБ поряд з прогресуючим розповсюдженням ВІЛ - інфекції, що ускладнює як клінічний перебіг цієї коморбідної патології, так й знижує ефективність лікування таких хворих. Тому лікарсько-стійкий ТБ і ВІЛ-інфекція є смертельно небезпечною поєднаною патологією, що перебігає на тлі виразної імуносупресії [2, 5].

**Мета дослідження.** На підставі дослідження епідеміологічних даних, клініко-рентгенологічних та імунологічних показників хворих на ХРТБ, асоційований з ВІЛ-інфекцією на тлі глибокої імуносупресії, обґрунтувати доцільність призначення імунозамісної терапії на тлі стандартних схем лікування задля підвищення ефективності терапії.

**Матеріали та методи.** Дослідження виконувалися на базі Одеського обласного протитуберкульозного диспансеру з 2012-2016 рік. Діагноз встановлювався на підставі комплексного клініко-рентгенологічного та лабораторного досліджень відповідно до Наказу МОЗ № 620 від 4.09.2014р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги хворим на туберкульоз» [1]. Згідно з Протоколом, хворим до госпіталізації і в процесі лікування проводили дослідження харкотиння на наявність МБТ шляхом прямої бактеріоскопії, молекулярно-генетичного методу із використанням тест-систем Gene Xpert MTB/Rif, культурального дослідження на рідкому поживному середовищі в автоматизованій мікробіологічній системі Bactec MGIT-960 та на щільному поживному середовищі Левенштейна-Йенсена. Діагностика виконувалася сертифікованою лабораторією ООПТД, сертифікат №003415 від 10.02.13 р.

Для імунозамісної терапії використовувався внутрішньовенний Ig G (розчин 5 % для внутрішньовенно-краплинного введення 50 мл, Біофарма, Україна) [12,13].

**Результати досліджень.** Усього досліджено 104 хворих на ХРТБ/ВІЛ. Пацієнти знаходилися у віці від 20 до 55 років, переважали чоловіки (57 – 54,8%) у порівнянні з жінками (47 – 45,2%). Слід відмітити, що у всіх хворих першочергово було діагностовано ВІЛ-інфекцію, до якої пізніше (через 2 – 15 років) приєднався ХРТБ.

Відповідно результатів імунологічного дослідження хворі на ко-інфекцію ХРТБ/ВІЛ були розподілені наступним чином:

1 група (контрольна) – 26 хворих на ХРТБ у поєднанні з ВІЛ-інфекцією, у яких рівень CD4+ лімфоцитів був нижче 50 кл/мкл та які отримували стандартне лікування препаратами другого ряду з антиретровірусною терапією (АРВТ).

2 група (основна) – 26 хворих на ХРТБ у поєднанні з ВІЛ-інфекцією, у яких рівень CD4+ лімфоцитів був нижче 50 кл/мкл, та які отримували в комплексній терапії ХРТБ внутрішньовенний Ig G.

3 група (контрольна) – 26 хворих на ХРТБ у поєднанні з ВІЛ-інфекцією у яких рівень CD4+ лімфоцитів був нижче 200 кл/мкл та які отримували стандартне лікування препаратами другого ряду з АРВТ.

4 група (основна) – 26 хворих на ХРТБ у поєднанні з ВІЛ-інфекцією у яких рівень CD4+ лімфоцитів був нижче 200 кл/мкл та які отримували в комплексній терапії ХРТБ у поєднанні з ВІЛ-інфекцією внутрішньовенний Іg G.

Серед факторів ризику, що сприяли виникненню та розвитку ХРТБ (табл.1), переважало паління 78,8% (82 пацієнти), на другому місці – малозабезпеченість пацієнтів 70,2% (73 хворих), далі – контакт з хворими на ХРТБ 64,4% (67 хворих), зловживання алкоголем – 37,5 % (39 хворих), наркотична залежність та перебування в МПВ – по 34,6% (36 хворих).

Таблиця 1

#### Фактори ризику захворювання на ХРТБ у обстежених хворих

Фактори ризику	ЛГ-1 (CD4<50 без ВІГ) n=26		ЛГ-2 (CD4<50 + ВІГ) n=26		ЛГ-3 (CD4<200 без ВІГ) n=26		ЛГ-4 (CD4<200 +ВІГ) n=26		Разом n=104	
	абс	%	Абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Контакт з хворими на ТБ	21	80,8	11	42,3	22	84,6	13	50,0	67	64,4
Паління	20	76,9	16	61,5	25	96,2	21	80,8	82	78,8
Зловживання алкоголем	8	30,8	6	23,1	17	65,4	8	30,8	39	37,5
Наркоманія в анамнезі	14	53,8	5	19,2	8	30,8	9	34,6	36	34,6
Звільнені з МПВ	15	57,7	4	15,4	10	38,5	7	26,9	36	34,6
Малозабезпеченість	19	73,1	16	61,5	18	69,2	20	76,9	73	70,2

У хворих на ХРТБ/ВІЛ на тлі глибокої імуносупресії були зареєстровані різні легеневі та позалегеневі локалізації туберкульозу (табл.2).

Таблиця 2

#### Розподіл хворих за клінічними формами легеневого туберкульозу

Клінічні форми легеневого туберкульозу	ЛГ-1 (CD4<50 без ВІГ) n=26		ЛГ-2 (CD4<50 + ВІГ) n=26		ЛГ-3 (CD4<200 без ВІГ) n=26		ЛГ-4 (CD4<200 + ВІГ) n=26		Разом n=104	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Вогнищевий	0	0	0	0	0	0	2	7,7	2	1,9
Інфільтративний	3	11,5	0	0	6	23,1	6	23,1	15	14,4
Дисемінований	18	69,2	14	53,8	17	65,4	16	61,5	65	62,5
Генералізований	5	19,2	12	46,2	3	11,5	2	7,7	22	21,2

Встановлено, що найбільш часто (62,5%) зустрічався дисемінований туберкульоз; друге місце (21,2 %) посідали генералізовані форми туберкульозу, що характеризувалися ураженням більш, ніж 2-х органів; 14, 4% випадків склали інфільтративні форми туберкульозу; менш за все (1,9 %) реєструвався вогнищевий туберкульоз (табл. 2).

Важкість перебігу визначалась розповсюдженістю, ступенем активності та спектром резистентності туберкульозного процесу й відповідала виразності імуносупресії.

При порівнянні клінічних форм у хворих з рівнем CD4+ <200 кл/мкл з пацієнтами, в яких CD4+ <50 кл/мкл, ми відмітили, що в першій групі частота генералізованих форм туберкульозу зустрічалася в 3, 4 рази рідше, ніж у других (у 5 випадках проти 17).

Практично однаково часто діагностувалися дисеміновані форми туберкульозу як у хворих з рівнем CD4+ лімфоцитів <200 кл/мкл, так і з рівнем CD4<50 кл/мкл (33 та 32 випадки відповідно).

Отже, інфільтративні форми в 4 рази частіше зустрічалися у хворих з рівнем CD4+ лімфоцитів <200 кл/мкл, ніж у хворих з рівнем CD4<50 кл/мкл (12 випадків проти 3). Вогнищевий туберкульоз був відмічений тільки у 2 хворих з рівнем CD4+ лімфоцитів <200

кл/мкл.

Просліджено залежність локалізації туберкульозного процесу (легенева, позалегенева) від ступеню імуносупресії. Так, було визначено, що у хворих з рівнем CD4<50 кл/мкл значно частіше діагностувалися позалегеневі форми, ніж у хворих з рівнем CD4<200 кл/мкл.

ТБ внутрішньогрудних лімфовузлів був зареєстрований у 31 хворого (59,6%) з рівнем CD4<50 кл/мкл, та у 12 хворих (23,07%) з рівнем CD4<200 кл/мкл (в 2,6 рази більше). Причому, ураження внутрішньочеревних лімфовузлів відмічено тільки у хворих з рівнем CD4<50 кл/мкл – 17,3% (9 випадків). Відповідно, периферичні лімфовузли були залучені у 4 хворих (7,69%) з рівнем CD4<50 кл/мкл, та лише у 1 хворого (1,92%) з іншої групи.

ТБ кишківника зустрічався тільки у хворих з рівнем CD4<50 кл/мкл – 9,62% (5 випадків).

Ураження статевої системи реєструвалося в 3 рази частіше у хворих з CD4<50 кл/мкл: туберкульозний епідіміоорхіт – 3,85%, ТБ простати – 1,92% (загалом 3 випадки у порівнянні з 1).

У хворих з рівнем CD4<50 кл/мкл ТБ опорно-рухового апарату зустрічався в 1,92 % випадків ТБ суглобів та 1,92% - ТБ хребта; менінгоенцефаліт – у 5,77 % хворих; ТБ шкіри – в 1,92 %, що відрізнялося в 2 рази у бік зменшення в хворих з CD4<200 кл/мкл.

ТБ плеври, навпаки, в 1,6 рази частіше зустрічався у хворих з рівнем CD4<200 кл/мкл – 21,2 % (в 11 хворих порівняно з 7 хворими).

Деструктивні форми туберкульозу в 2,5 рази частіше відмічалися у хворих з рівнем CD4<200 кл/мкл – 14,4% (у порівнянні з 5,8% хворих з рівнем CD4<50 кл/мкл).

Проте, відсутність деструктивних змін переважала в 1,2 рази у хворих з рівнем CD4<50 кл/мкл та спостерігалася у 42,3% (44 випадки) у порівнянні з 35,6% (37 хворих) другої групи.

У хворих з позалегеневими формами ТБ частіше діагностувалися ознаки вираженого синдрому інтоксикації (лихоманка, зниження маси тіла, слабкість), що ускладнювало перебіг хвороби.

Для лікування пацієнтів на ХРТБ/ВІЛ з глибокою імуносупресією, згідно нормативно-правових рекомендацій, використовують етіотропну протитуберкульозну терапію (ПТТ) відповідно до спектру резистентності ХРТБ у поєднанні з АРВТ [1,8]. Однак, за клінічними даними [6, 9, 10] ступінь зникнення проявів ТБ є низьким, розвиток синдрому відновлення імунної системи (СВІС) спостерігається у кожного ко-інфікованого хворого. Так, на початку ПТТ у 100 % хворих на ТБ на тлі вираженого імунодефіцитного стану виникали парадоксальні реакції (погіршення стану, лихоманка, лімфаденіт, менінгоенцефаліт, приєднання опортуністичних інфекцій), що пов'язується з відновленням імунітету [7, 17].

В останні роки в літературі зустрічаються лише поодинокі повідомлення про позитивний вплив внутрішньовенного імуноглобуліну G (ВІГ) на клінічний перебіг імунодефіцитних станів [11, 12, 15], до яких відносяться первинні, вторинні форми їх, у тому числі, ВІЛ [13, 14, 16]. Але, даних про використання цих препаратів при ХРТБ/ВІЛ зовсім відсутні.

Імунологічно активною білковою фракцією є препарат, що містить Ig G [13]. Діючим компонентом його є антитіла, які володіють специфічною активністю проти різних збудників захворювань – вірусів і бактерій, в тому числі, гепатиту А і В, герпесу, вітряної віспи, грипу, корі, паротиту, поліомієліту, краснухи, коклюшу, стафілококу, кишкової палички, пневмококів, мікобактерії туберкульозу [13]. Вищевказане дає підставу для призначення ВІГ задля проведення пасивної імунозамісної терапії з метою зниження ризику виникнення СВІС, який найчастіше зустрічається у хворих на ХРТБ/ВІЛ із глибокою імуносупресією.

### **Висновки**

1. У хворих з рівнем CD4<50 кл/мкл у порівнянні з хворими з рівнем CD4<200 кл/мкл кількість генералізованих форм ТБ зустрічається в 3,4 рази частіше.

2. У хворих з рівнем CD4<50 кл/мкл частіше зустрічаються позалегеневі форми, ніж у хворих з рівнем CD4<200 кл/мкл. з ураженням внутрішньогрудних та внутрішньочеревних лімфовузлів.

3. При генералізованих та позалегенових ураженнях туберкульозом на тлі глибокої імуносупресії ускладнюється перебіг захворювання, та можливість призначення ПТТ та АРВТ.

4. Після призначення АРВТ хворим на генералізований та позалегеновий ТБ при рівні CD4<50 кл/мкл та CD4<200 кл/мкл спостерігається розвиток СВІС, який знижує ефективність лікування та може призвести до летального наслідку.

5. Поліпшення імунного стану ВІЛ-інфікованих хворих на ХРТБ при застосуванні ВІГ дозволить покращити якість життя хворих та попередити розвиток СВІС, що, у свою чергу, збільшить коплайенс до призначеного лікування та зменшить показник смертності від ВІЛ серед хворих на ХРТБ.

### *Література:*

1. Наказ МОЗ № 620 від 4.09.2014 р «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги хворим на туберкульоз».

2. Туберкульоз в Україні (Аналітично-статистичний довідник): Укр. центр контролю за соціально небезпечними хворобами МОЗ України, Центр медичної статистики МОЗ України: К., 2016 р. — 235 с

3. Туберкулез [Електронний ресурс]. Информационный бюллетень ВОЗ, Октябрь 2016 г. — <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/ru/>.

4. Петренко В.І. Медико-соціальні проблеми ВІЛ-інфекції/СНІДу в Україні //Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. - 2010. - № 2. - С.5-9.

5. Бабаева И.Ю., Фролова О.П., Деминова О.В. Рентгенологические особенности диссеминированного туберкулеза легких на поздних стадиях ВИЧ-инфекции// Проблемы туберкулеза. - 2006. - № 10. - С. 20-25.

6. Валиев Р.Ш., Хаертынова И.М., Романенко О.М. и др. Клинико-иммунологические особенности течения туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией //Проблемы туберкулеза. - 2005. - № 10. - С. 31-34.

7. Колочева, Т.И., Решетников С.С. Уровни иммуноглобулинов в сыворотках крови ВИЧ-инфицированных // Иммунология инфекций. - 2007. - Т. 9, № 2-3. - С.62

8. Наказ МОЗ №1039 від 31.12.2014 «Про Затвердження та впровадження медико-технологічних інструментів зі стандартизації медичної допомоги при ко-інфекції (туберкульоз/ВІЛ-інфекція/СНІД)».

9. Гоженко А.И., Гойдык В.С., Гойдык Н.С., Михальчук В.Н. Воспалительный синдром восстановления иммунной системы — состояние, возникающее в ответ на высокоактивную антиретровирусную терапию у ВИЧ-инфицированных пациентов // Журнал Національної Академії Медичних Наук. — 2011, том 17. — №3. — С. 227 — 234.

10. Гойдык В.С. Особливості клініки, патогенезу та прогнозування перебігу окремих соматичних захворювань на пізніх стадіях ВІЛ-інфекції : Автореф. Дис. док. мед. наук: спец. «Інфекційні хвороби». — Вінниця, 2015. — С. 8-14.

11. Мальцев Д.В. Иммуноглобулинотерапия сепсиса //Хірургія України. - 2016. - № 2. — С. 120-127.

12. Підгірний Я.М. Імуноterapia: стратегічний напрямок лікування хворих з тяжким сепсисом // Клінічна хірургія. 2005. - № 7 - С.32-37.

13. Казмирчук В.Е., Мальцев Д. В. Иммуноглобулины и иммуноглобулинотерапия //Монография, издание 2-е, дополненное и переработанно. К., 2013. — С. 56-61

14. Hentrich M., Fehnle K., Ostermann H., Kienast J., Cornely O., Salat C., Ubelacker R., Buchheidt D., Behre G., Hiddemann W., Schiel X.: Ig M, A - enriched immunoglobulin neutropenic patients with sepsis syndrome and septic shock: a randomized, controlled, multiple-center trial. Crit.Care.Med.- 2006, 34:1319–1325.

15. Pildal J., Gotzsche P.C.: Polyclonal immunoglobulin for treatment of bacterial sepsis: a systematic review. Clin.Infect.Dis. - 2004, 39:38–46.

16. Laupland K.B., Kirkpatrick A.W., Delaney A.: Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. Crit.Care.Med. - 2007, 35:2686–2692.

17. French M.A. HIV/AIDS: immune reconstitution inflammatory syndrome: areappraisal / Clin. Infect. Dis. — 2009, 48: 101 – 7.

### References:

1. Nakaz MOZ № 620 vid 4.09.2014 r «Unifikovanyj klinichnij protokol pervinnoï, vtorinnoï (specializovanoï) ta tretinnoï (visokospecializovanoï) medichnoï dopomogi hvorim na tuberkul'oz».
2. Tuberkul'oz v Ukraïni (Analitichno-statistichnij dovidnik): Ukr. centr kontrolju za social'no nebezpechnimi hvorobami MOZ Ukraïni, Centr medichnoï statistiki MOZ Ukraïni: K., 2016 r. — 235 s
3. Tuberkulez [Elektronnij resurs]. Informacionnyj bjulleten' VOZ, Oktjabr' 2016 g.— <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/ru/>.
4. Petrenko V.I. Mediko-social'ni problemi VIL-infekcii/SNIDu v Ukraïni //Tuberkul'oz, legenevi hvorobi, VIL-infekcija. - 2010. - No 2. - S.5-9.
5. Babaeva I.Ju., Frolova O.P., Deminova O.V. Rentgenologicheskie osobennosti disseminirovannogo tuberkuleza legkih na pozdnyh stadijah VICH-infekcii// Problemy tuberkuleza. - 2006. - № 10. - S. 20-25.
6. Valiev R.Sh., Haertynova I.M., Romanenko O.M. i dr. Kliniko-immunologicheskie osobennosti techenija tuberkuleza v sochetanii s VICH-infekciej //Problemy tuberkuleza. - 2005. - № 10. - S. 31-34.
7. Kolocheva, T.I., Reshetnikov S.S. Urovni immunoglobulinov v syvorotkah krovi VICH-inficirovannyh // Immunologija infekcij. - 2007. - T. 9, № 2-3. - S.62
8. Nakaz MOZ №1039 vid 31.12.2014 «Pro Zatverdzhennja ta vprovadzhennja mediko-tehnologichnih instrumentiv zi standartizacii medichnoï dopomogi pri ko-infekcii (tuberkul'oz/VIL-infekcija/SNID)».
9. Gozhenko A.I., Gojdyk V.S., Gojdyk N.S., Mihal'chuk V.N. Vospalitel'nyj sindrom vosstanovlenija immunnoj sistemy – sostojanie, vznikajushhee v otvet na vysokoaktivnuju antiretrovirusnuju terapiju u VICH-inficirovannyh pacientov // Zhurnal Nacional'noï Akademii Medichnih Nauk. – 2011, tom 17. – №3. – S. 227 – 234.
10. Gojdik V.S. Osoblivosti kliniki, patogenezu ta prognozuvannja perebigu okremih somatichnih zahvorjuvan' na piznyh stadijah VIL-infekcii : Avtoref. Dis. dok. med. nauk: spec. «Infekcijnij hvorobi». – Vinnicja, 2015. – S. 8-14.
11. Mal'cev D.V. Immunoglobulioterapija sepsisa //Hirurgija Ukraïni. - 2016. - № 2. – S. 120-127.
12. Pidgirnij Ja.M. Imunoterapija: strategichnij naprjamok likuvannja hvorih z tjazhkim sepsisom // Klinichna hirurgija. 2005. - № 7 - S.32-37.
13. Kazmirchuk V.E., Mal'cev D. V. Immunoglobuliny i immunoglobulioterapija //Monografija, izdanie 2-e, dopolnennoe i pererabotanno. K., 2013. – S. 56-6114. Hentrich M., Fehnle K., Ostermann H., Kienast J., Cornely O., Salat C., Ubelacker R., Buchheidt D., Behre G., Hiddemann W., Schiel X.: Ig M, A - enriched immunoglobulin neutropenic patients with sepsis syndrome and septic shock: a randomized, controlled, multiple-center trial. Crit.Care.Med.- 2006, 34:1319–1325.
15. Pildal J., Gotzsche P.C.: Polyclonal immunoglobulin for treatment of bacterial sepsis: a systematic review. Clin.Infect.Dis. - 2004, 39:38–46.
16. Laupland K.B., Kirkpatrick A.W., Delaney A.: Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. Crit.Care.Med. - 2007, 35:2686–2692.
17. French M.A. HIV/AIDS: immune reconstitution inflammatory syndrome: areappraisal / Clin. Infect. Dis. – 2009, 48: 101 – 7.